

UNIVERSITÉ DE GENÈVE. -- Faculté de Médecine
Clinique Médicale — Professeur Docteur M. ROCH

Contribution à l'étude de la synthaline dans le traitement du diabète

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

PAR

S. GOUDA
MANSOURAH (EGYPTE)

Thèse N° 1239

GENÈVE

IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS

1927

18

**Contribution à l'étude
de la synthaline
dans le traitement
== du diabète ==**

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

PAR

S. GOUDA

MANSOURAH (EGYPTE)

Thèse N° 1239

GENEVE

IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS

1927

*La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M.
le Prof. M. Roch, autorise l'impression de la présente thèse,
sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions
qui y sont énoncées.*

Genève, le 9 novembre 1927.

Le Doyen,

D^r M. ROCH.

Qu'il nous soit permis au début de ce travail, d'exprimer toute notre gratitude à nos Maîtres des Facultés de Médecine de Genève et de Londres. Que Monsieur le Professeur Roch veuille bien agréer toute notre reconnaissance pour l'intérêt constant qu'il nous a témoigné ; que Monsieur le Docteur S. Katzenelbogen, privat-docent, chef de laboratoire à la Clinique médicale, soit assuré de notre profonde gratitude pour l'excellence de ses conseils et la bienveillance avec laquelle il a dirigé nos recherches.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

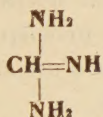
Etude clinique et pharmacodynamique de certains dérivés de la guanidine

La synthaline, dérivé de la guanidine, a été introduite dans la thérapeutique du diabète par le Professeur Frank, à Breslau.

C'est en se basant sur l'action hypoglycémiante de la *guanidine*, action découverte par Watanabe, que Frank a entrepris ses recherches qui ont abouti à la découverte de la synthaline.

La guanidine se trouve à l'état libre et sous forme de divers composés (arginine, créatine, créatinine, agmatine) dans le règne animal et végétal.

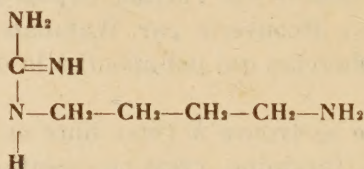
Sa formule chimique est la suivante :



L'injection sous-cutanée de ce corps chimique à un lapin à jeun depuis 24 heures, à dose de 0,3 par kilo de poids, provoque une hypoglycémie progressive. Quatre heures après l'injection, la glycémie descend en moyenne à 0,35-0,5‰ et l'animal succombe aux convulsions toniques. Si avant l'injection de la guanidine on administre à l'animal par la voie parenthérale du glucose, sa vie peut être prolongée de 24-36 heures ; l'effet semblable est produit par l'adrénaline injectée en même temps que la guanidine. En revanche, l'administration du glucose pendant la crise de convulsions reste généralement sans effet. D'ailleurs, les ani-

maux qui survivent aux convulsions, meurent plus tard dans un état de tremor, dyspnée et parésie. Les doses relativement faibles de guanidine, de 0,1 à 0,2 par kilo de poids ne provoquant pas de troubles lorsqu'elles sont administrées une seule fois, n'ont aucune action sur la glycémie. Les dérivés méthylés de la guanidine et tout spécialement la dyméthylguanidine, sont des substances toxiques provoquant des crampes indépendamment du taux de la glycémie.

Dans ses recherches d'un médicament actif mais non toxique, Frank s'adressa à un autre dérivé de la guanidine, à l'agmatine. L'agmatine est une butylamine de guanidine isolée par Koessel du sperme de hareng et préparée également par lui synthétiquement. Frank a employé le produit synthétique, ayant pour formule chimique :



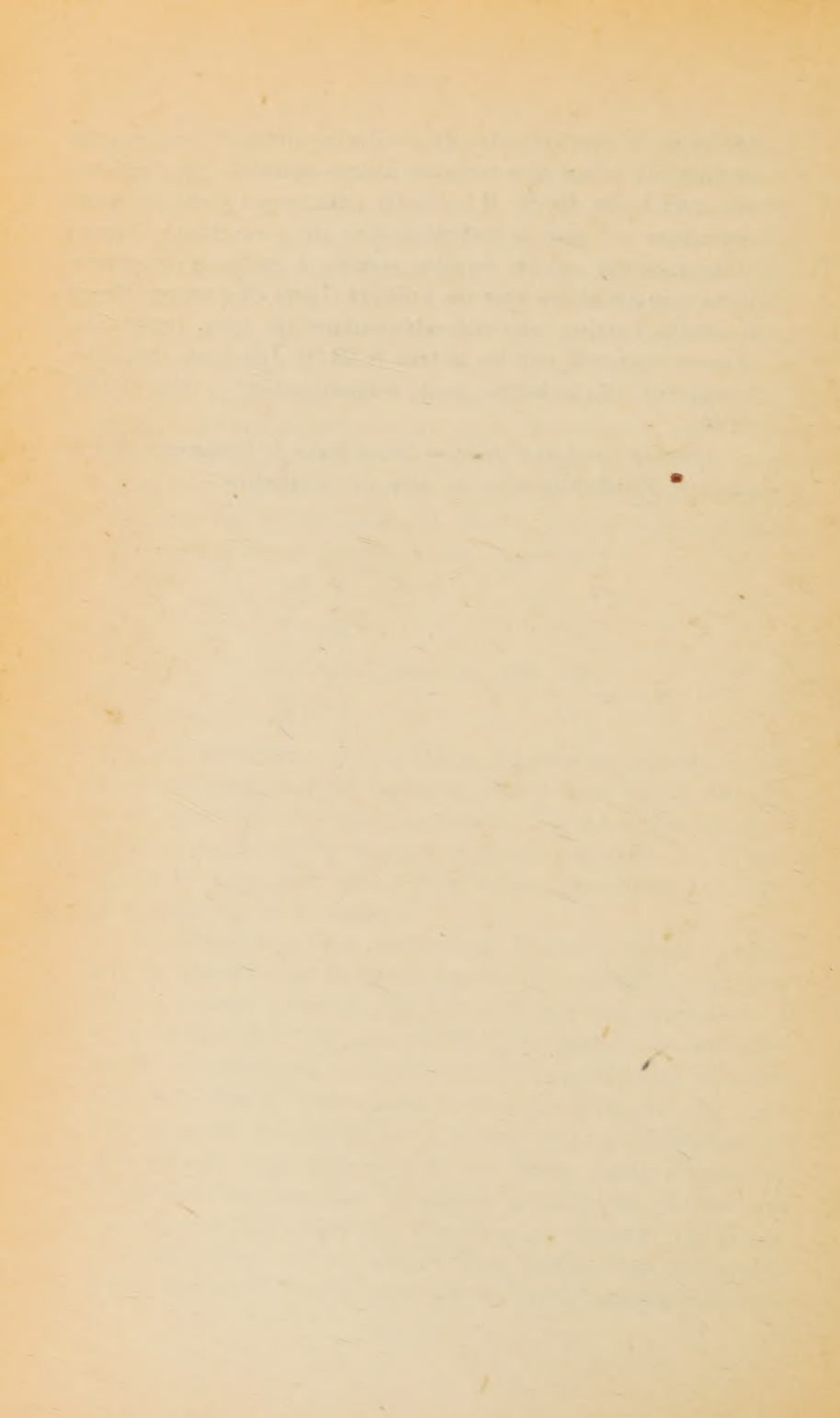
Contrairement à la guanidine, l'agmatine provoque une hypoglycémie, quoique modérée, déjà à dose faible, de 0,08 à 0,1 par kilo de poids, et n'ayant aucune action nocive. L'augmentation de la dose provoque en revanche une hyperglycémie passagère, suivie d'un stade caractérisé par l'hypoglycémie et les crampes.

En poursuivant ses recherches, Frank a étudié l'action sur la glycémie de la pentylamine de guanidine. Ce produit a montré à Frank une action tout à fait semblable à celle de l'insuline : les doses faibles provoquent une hypoglycémie s'accompagnant, lorsqu'elle est passablement prononcée, de faiblesse musculaire ; avec une dose de 0,2 par kilo de poids, on assiste à un tableau clinique d'hypoglycémie tel que l'on observe avec les fortes doses d'insuline ; l'injection intraveineuse de glycose pendant la période des convulsions fait cesser ces dernières et l'animal est sauvé.

Enfin, dans ses recherches d'un médicament antidiabétique plus actif, Frank s'est adressé aux homologues supé-

rieurs de la penthylamine de guadinine préparés sur sa suggestion, de même que certains autres produits sus-mentionnés, par le Dr Heyn. Il a étudié notamment certains corps chimiques du groupe hexylémanine de guanidine — corps chimiques qui ont été en plus soumis à certaines modifications non précisées par les auteurs. Dans ce groupe, Frank a étudié l'action pharmacodynamique de trois corps chimiques désignés par les lettres A. B. C. Les doses hypoglycémiantes équivalentes sont respectivement : 0,03, 0,006, 0,003.

C'est le produit C qui est lancé dans le commerce par la maison Kahlbaum sous le nom de synthaline.



Etude pharmacodynamique de la synthaline

Les études expérimentales de Frank, Nothmann et Wagner montrent que la synthaline a une action hypoglycémiant bien prononcée, comme il résulte des deux expériences suivantes choisies entre autres :

1^{re} expérience. Lapin, 1400 gr.

9.VII.26.	8 h. 15'	Glycémie	1,31 ⁰ / ₀₀
	8 h. 45'	Synthaline 4,3 mgr. (3 mgr. p. kg.)	
	10 h. 15'	Glycémie	1,24 ⁰ / ₀₀
	11 h. 45'	»	1,31 ⁰ / ₀₀
	3 h.	»	1,15 ⁰ / ₀₀
	4 h. 45'	»	0,97 ⁰ / ₀₀
	6 h. 30'	»	0,57 ⁰ / ₀₀

2^{me} expérience. Chien, 5,8 kg. Pancréas totalement extirpé.

3.II.26.	8 h.	Glycémie	4,26 ⁰ / ₀₀
	8 h. 15'	Synthaline 60 mgr. en inject. s.-c. (10 mgr. par kilo).	
	9 h. 15'	Glycémie	4,55 ⁰ / ₀₀
	10 h. 15'	»	4,05 ⁰ / ₀₀
	11 h. 15'	»	3,43 ⁰ / ₀₀
	12 h. 15'	»	2,62 ⁰ / ₀₀
	4 h. 15'	»	1,41 ⁰ / ₀₀
	5 h.	»	0,9 ⁰ / ₀₀

L'animal a eu des convulsions cloniques et toniques qui ont rapidement cédé à l'injection de 100 cc. de glycose à 5%.

Comme le montrent les deux tableaux, l'action de la synthaline est en comparaison avec l'insuline assez tardive ; tandis que cette dernière produit son effet maximum généralement dans l'espace de deux heures après son administration la synthaline provoque la glycémie la plus basse, dans l'expérience I dix heures et dans l'expérience II neuf heures après son administration.

En revanche, l'action de la synthaline est, selon d'autres expériences, plus durable que celle de l'insuline.

Pour Frank, l'action tardive de la synthaline s'expliquerait par la propriété qu'ont la guanidine et ses dérivés de se fixer dans les tissus et d'exercer ainsi une action cumulative.

L'action hypoglycémiante de la synthaline s'accompagne d'une action toxique propre plus ou moins à tous les dérivés de la guanidine ; la plupart des animaux, après avoir été ramenés à la vie par les injections de glycose pendant les convulsions, succombaient le lendemain, indépendamment du taux de la glycémie. Frank est cependant arrivé par tâtonnement à faire tolérer à un chien normal des doses actives et non toxiques.

Quant au mécanisme d'action de la synthaline, elle favorise, selon Frank, la combustion des hydrates de carbone et la transformation du glycose en glycogène.

Jansen et Baur, dans leurs études sur l'action de la synthaline sur les échanges respiratoires, arrivent également à la conclusion que ce médicament améliore la combustion des hydrates de carbone.

Etude clinique

Le dosage et le mode d'administration. --- La synthaline s'emploie *per os*. Frank conseille de la donner aux repas, avec du café, thé ou de la soupe ; pour éviter la forte cumulation du médicament, cet auteur recommande de pratiquer le traitement selon les trois schémas suivants :

	I		II		III	
	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
1 ^{er} jour	20 mg.	20 mg.	20 mg.	20 mg.	20 mg.	20 mg.
2 ^e »	20 mg.	—	20 mg.	20 mg.	—	20 mg.
3 ^e »	20 mg.	20 mg.	Pause		20 mg.	—
4 ^e »	Pause		25 mg.	20 mg.	25 mg.	—
5 ^e »	25 mg.	20 mg.	20 mg.	25 mg.	20 mg.	25 mg.
6 ^e »	20 mg.	—	Pause		—	20 mg.
7 ^e »	25 mg.	20 mg.	25 mg.	25 mg.	25 mg.	—
	ou 20 mg.	25 mg.				
8 ^e »	Pause		20 mg.	25 mg.	25 mg.	—
9 ^e »	25 mg.	25 mg.	Pause		20 mg.	25 mg.
10 ^e »	20 mg.	—	25 mg.	25 mg.	—	25 mg.
11 ^e »	25 mg.	25 mg.	25 mg.	25 mg.	25 mg.	—
12 ^e »	Pause		Pause		25 mg.	—
13 ^e »	25 mg.	25 mg.	Pause		25 mg.	25 mg.
14 ^e »	25 mg.	—	Pause		—	25 mg.
15 ^e »	25 mg.	25 mg.	Pause		25 mg.	—
16 ^e »	Pause		Pause		25 mg.	25 mg.
17 ^e »	Pause		Pause		25 mg.	0 mg.

Suivant l'intensité de la glycosurie et la tolérance du malade au médicament, les doses indiquées dans les schémas peuvent évidemment être modifiées. Les troubles gastriques même peu importants sont une indication pour la cessation du médicament.

Aux malades très sensibles, il est prudent de donner pour la première fois, comme dose d'épreuve de la tolérance, 10 mgr. de synthaline.

Frank préconise de faire dans certains cas un traitement mixte insuline-synthaline, notamment pour diminuer les injections d'insuline ou pour remplacer, en cas d'intolérance, une partie de la synthaline par l'insuline. Il pratique ce traitement selon le schéma suivant :

	Synthaline		Insuline	
	Matin	Soir	Matin	Soir
1 ^{er} jour	20 mg.	20 mg.	20 un.	20 un.
2 ^e »	—	20 mg.	15 un.	15 un.
3 ^e »	Pause		15 un.	15 un.
4 ^e »	20 mg.	25 mg.	15 un.	10 un.
5 ^e »	20 mg.	25 mg.	—	—
6 ^e »	Pause		15 un.	—
7 ^e »	25 mg.	25 mg.	—	—
8 ^e »	25 mg.	—	—	—
9 ^e »	25 mg.	25 mg.	—	—
10 ^e »	Pause		—	—
11 ^e »	25 mg.	25 mg.	—	—
12 ^e »	25 mg.	—	—	—
13 ^e »	25 mg.	25 mg.	—	—
14 ^e »	Pause		—	—

Actions secondaires. --- Nous avons vu que dans les expériences de Frank et de ses collaborateurs, sur l'animal la synthaline s'est montrée extrêmement toxique. Chez l'homme, on observe malheureusement également des troubles secondaires, indépendamment de l'action du médicament sur la glycémie. Selon Frank lui-même, les doses thérapeutiques même très faibles (20 mgr. par jour) peuvent provoquer des troubles digestifs, tels que l'inappétence, nausées avec ou sans vomissements, diarrhée. Ces troubles peuvent survenir également après les injections sous-cutanées du médicament.

Tandis que Frank observe des troubles sérieux seulement dans trois cas sur cent diabétiques traités, Strauss est obligé de cesser le traitement dans le tiers des cas ; E. Mosler et W. Feuereisen dans 20% des cas; Grumke dans 7 cas sur 39 traités; Hirsch, Mammroth et Perlmann, Priesl et Wag-

ner, Adler observent des troubles plus ou moins sérieux assez fréquemment.

Strauss attribue les troubles à l'action de la synthaline sur le système végétatif.

Pour Adler, ces troubles sont dus à l'action nocive du médicament sur le foie, action se traduisant par l'augmentation de l'urobiline dans les urines des malades présentant une intolérance à la synthaline.

Mosler et Feuereisen observent également une urobilino-génurie exagérée chez les diabétiques soumis à la synthaline, spécialement chez ceux qui présentent des signes d'une atteinte hépatique.

Adler combat ces troubles par le decholin administré à dose de 0,5 pour chaque prise de synthaline.

Nothmann et Wagner emploient avec succès les produits de la belladone ; enfin, Strauss préconise d'agir sur le système nerveux végétatif par le carbonate de calcium.

La synthaline dans le diabète

Nous résumons ci-dessous des observations de quatre malades traités à la synthaline dans le service de notre maître le Prof. Roch, et six observations recueillies dans la littérature.

OBSERVATION I

M. F. — Homme âgé de 34 ans, entré dans le service du Prof. Roch le 6 mai 1927.

Antécédents héréditaires. — Père âgé de 66 ans, en bonne santé. Mère bien portante. Un frère et une sœur en bonne santé.

Antécédents personnels. — Rougeole, croup, fièvre typhoïde, dans son enfance. Depuis, toujours bien portant.

Depuis 4 ans, le malade avait toujours très soif. Sur l'avis d'un pharmacien, il consulte un médecin qui lui trouve 65% de glucose. Mis au régime, il reçoit 20 injections d'insuline. Le sucre baisse à 45% , mais le malade a toujours soif ; il mange beaucoup. Depuis ce moment, il maigrit et perd 20 kg. en 4 ans. Le régime est suivi plus ou moins bien. Polyurie.

Il y a trois mois, diarrhées, vingt fois pendant la nuit. Consulte un médecin qui lui prescrit l'elixir parégorique, opiacés, etc. Reste à la maison huit jours; en mangeant du gras, la diarrhée reprend.

Depuis trois mois, il souffre de diarrhées, avec des périodes d'amélioration.

L'appétit diminue ces derniers temps. Le malade est très fatigué, s'endort après son déjeuner.

(Le glucose dans l'urine de 24 heures, augmente à 70% , il y a 6 mois).

Le 5 mai, le malade est tellement faible qu'il est obligé de quitter son travail. Il a des céphalées et des maux de ventre. Le malade s'alite et se fait transpirer. Vu par un médecin, il est envoyé à l'Hôpital avec le diagnostic : „diabète”.

(Le jour avant. il a eu encore des frissons et des points ; a la sensation de picotements dans différentes parties du corps ; il a des crampes et des douleurs aux jambes et aux pieds, surtout dans la nuit.)

Status général. — Jeune homme de taille moyenne, assez amaigri. Température 39,1.

Système cardiovasculaire. — Pouls régulier ; la pointe bat dans le 5^{me} espace intercostal. Bruits du cœur bien frappés. Pas de souffle. Pression 13-8.

Système respiratoire. — Toux depuis deux jours ; point d'expectoration ; sonorité normale partout. Quelques signes bronchiques. Murmure vésiculaire normal.

Système digestif. — Langue chargée. Appétit nul. Abdomen souple, sonore. Douleur à la palpation dans la ligne médiane, au-dessous de l'ombilic.

Foie, rate non augmentés de volume.

Système nerveux. — Céphalées. Réflexes abolis aux membres inférieurs. Clonus 0. Babinski 0. Réflexes abdominaux 0. Réflexes des membres supérieurs, faibles.

Pupilles égales : réagissent bien à la lumière et à l'accommodation.

Système urogénital. — Brûlures à la miction.

Urines	1600 cc.
Albumine	0
Pigments biliaires	0
Dépôt	0
Glucose	78 ^o / ₁₀₀
Glucose pro die	124,8 gr.
Acétone	+
Acide diacétique	+

TABLEAU I

Dates	Quantité d'urine en 24 heures	Glucose ‰	Glucose en 24 heures	Acétone	Insuline unités	Glychor- ment	Synthaline	
MAI								
31	2100	20	42	0	60	—	—	Diarrhées. Entre les périodes des diarrhées, le malade ne va pas à selle 2 ou 3 jours: La première selle est normale et ensuite commence la diarrhée.
Juin								
1	1900	21	40	0	60	—	—	
2	1800	14	25	0	80	—	—	
3	2300	12	28	0	80	—	—	
4	3100				80			
5					60			
6	2700	20	54	0	60	—	—	Glycémie 2.14 ‰.
7	3200	33	105	0	60	—	—	
8	2200	24	53	0	80	—	—	
9	2200	27	59	0	80	—	—	
10	2600	35	91	0	80	—	—	
11	3400	21	75	0	80	—	—	Jeûne
12	2400	28	68	0	80	—	—	
13	3000	35	105	0	40	+ 3 tablettes	—	
14	2500	62	151	0	40	» »	—	
15	3500	56	196	Traces	40	» »	—	
16	2450	60	147	»	40	» »	—	
17	2000	35	70	0	—	» »	—	Jeûne
18	1500	36	54	0	50	+ 2 tablettes	—	
19	2000	50	100	0	80	—	—	
20	2500	55	137	0	80	—	—	
21	1900	50	95	0	80	—	—	Glycémie 1.77 ‰.
22	2200	62	136	Traces	—	—	40mg.	
23	2500	55	137	»	—	—	20 »	
24								
Juin								
25	2500	39	97	»	—	—	—	Jeûne
26		50		»	—	—	40 »	
27	1700	50	85	+	—	—	40 »	
28	2200	71	156	+	—	—	20 »	Sortie en ville
29	1400	60	84	+	—	—	45 »	
30	1600	50	80	+	—	—	—	
Juill.								
1	2000	71	142	+	—	—	50 »	Diminution de l'appétit; sortie en ville
2								
3		28		0	—	—	50 »	
4	1600	45	72	Traces	—	—	—	
5	1400	45	63	»	—	—	50 »	
6	1300	24	31	»	—	—	25 »	
7	1300	14	18	»	—	—	50 »	Appétit très diminué. Le malade se plaint de pesanteur à l'épigastre.
8	1500	18	27	0	—	—	—	

OBSERVATION II

Femme de 69 ans ; entrée dans le service le 25 mai 1927, avec diagnostic : diabète.

Antécédents héréditaires. — Père et mère morts de vieillesse. La malade est l'aînée de trois enfants, dont une sœur est morte à la suite d'une intervention chirurgicale.

Antécédents personnels. — Comme enfant s'est bien portée. Régée à 14 ans ; règles peu abondantes, durant trois jours. Robuste santé ; jamais malade. Mariée à 22 ans ; mari bien portant, mort d'un accident à l'âge de 45 ans. A eu 10 enfants ; 4 morts à la guerre ; 1 mort de fièvre typhoïde ; 4 enfants nés prématurément ont vécu quelques jours. La malade met en cause le gros travail qu'elle fournissait. Un seul enfant vivant est un grand blessé de la guerre. Pas de fausses couches. Ménopause à 40 ans sans incidents.

A. A. — Depuis une dizaine de mois, « les jambes ne vont plus ». La malade a toujours soif et est toujours fatiguée. Le Dr W. prescrit au mois d'août 1926 des poudres et une pommade.

La malade ne peut préciser les troubles qu'elle accusait, elle raconte mal comment a évolué son affection.

Depuis 15 jours, il semble que les jambes « soient fatiguées, parcourues par des fourmis au bout de quelques pas ». La malade tombe en avant et en arrière. A propos des chutes, il semble que la malade ait parfois des vertiges avant ses chutes, parfois simplement que ses jambes se dérobent sous elle. Elle tombe tous les jours plusieurs fois et s'est blessé l'arcade sourcilière.

Peu d'appétit, dégoût de la viande. Polydypsie assez marquée. Toujours mal à la tête. En outre, la malade dit avoir eu des crises de foie.

Etat actuel. — Femme âgée, amaigrie, présentant une double ecchymose palpébrale, plus marquée à droite, résultat de chutes sur le visage.

Acné rosacé marqué sur le visage. Varices très marquées aux membres inférieurs et aux cuisses ; vaste placard pigmenté sur la face interne de la jambe gauche.

A la face interne du genou, au milieu d'un plexus variqueux, tumeur sous-cutanée, un peu mobile, de la grandeur d'une noix, de consistance élastique, de couleur violacée, apparue il y a quelques années et qui paraît être un gros phlébolithe.

Peau parcheminée, très mobile.

Système digestif. — Langue rouge, cuisante, vermissée. Pharynx très rouge. Epigastre un peu douloureux. Abdomen souple.

Foie : dépasse de 3 travers et montre un bord dur.

Système circulatoire. — Souffle systolique à la pointe, qu'on entend jusque dans l'aisselle. Deuxième bruit claqué à la base. Pression 12-7.

Système pulmonaire. — Pas de toux ni expectoration. Emphysème ; thorax en tonneau ; sonorité augmentée. Un peu de raucedine respiratoire au sommet droit.

Système nerveux. — La vue n'a pas baissé. Tremblement intermittent, surtout marqué aux membres inférieurs. Force bien conservée. La marche est possible, mais à petits pas, comme si la malade avait la crainte de perdre son équilibre.

Réflexes tendineux vifs aux membres inférieurs, nets aux membres supérieurs ; cutanés +.

Pas de clonus ; pas de nystagmus. Pas d'hypermétrie, ni de troubles de la sensibilité, ni troubles des sphincters.

Système urogénital. — Urines abondantes, de couleur foncée, limpide.

Sucre à l'entrée	28‰
Acétone	0
Acide diacétique	0
Urobiline	+
Albumine	0

TABLEAU II

Dates	Urine de 24 heures	Sucro par litre	Sucro par 24 h.	Traitement	Observations
	Gr.		Gr.		
Mai					
25		28 ⁰ / ₀₀			
26	1000	17 ⁰ / ₀₀	68	Régime	
27	2500	20 ⁰ / ₀₀	50	"	
28	2200			" + synthaline	40
29	5800	20 ⁰ / ₀₀	56	" "	20
30	2600			" "	40
31	2000	19 ⁰ / ₀₀	38	" "	40
					Glycémie 1.45
Jun					
1	1500			" "	20
2	2100	1 ⁰ / ₀₀	2,1	" "	40
3	1400	0 ⁰ / ₀₀	0	Régime seulement	
4	2100	0 ⁰ / ₀₀	0	" "	
6	2500	4,8 ⁰ / ₀₀	12	Régime " + synthaline	40
7	2300			" "	40
8	1900	Trace	Trace indosable	" "	20
9	1600			" "	20
10	2100	0 ⁰ / ₀₀	0	" "	20
12	2000	0 ⁰ / ₀₀	0	" "	20
15	1900	0 ⁰ / ₀₀	0	" "	20
17				" "	Amélioration notable de la marche, pas de chute, plus d'appréhension et de perte d'équilibre.
18	2400	0 ⁰ / ₀₀	0	Régime seulement	Polydypsie a beaucoup diminué
20	2100	1 ⁰ / ₀₀	2,1	" "	Glycémie 1.27
22	2100	0 ⁰ / ₀₀	0	" "	
24	2300	1 ⁰ / ₀₀	2,3	" "	
26	2400	1,6 ⁰ / ₀₀	3,84	" "	
28	2400	0 ⁰ / ₀₀	0	Régime " + synthaline	20
Jul.					
1		1 ⁰ / ₀₀		" "	
4		0 ⁰ / ₀₀		" "	

OBSERVATION III

Femme de 51 ans. entrée dans le service le 12 avril 1927.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 46 ans, poitrinaire. Mère morte à 63 ans, d'une pneumonie. Un frère mort à 23 ans, poitrinaire. Deux sœurs, dont une est nerveuse.

Antécédents personnels. — Anémique pendant l'enfance. Pleu-

ésie à 12 ans. Torticolis pendant 5 ans, redressé subitement sous narcose. A ce moment s'est fait une déviation du dos. La malade est restée deux ans dans un corset de fer (de 11 à 16 ans). Depuis on la fortifiait.

Réglée à 17 ans, règles assez régulières, pas très abondantes. Ménopause en été 1926. Hémorragie en octobre 1926; depuis, plus rien, sauf quelques vertiges.

En 1910, pleurésie sèche à droite ; s'en remet bien.

Congestion pulmonaire avec faiblesse du cœur en 1924.

Il y a un an, soif intense, étourdissements, 105 gr. de sucre par litre d'urine. Soignée par régime, puis par pastilles (?), enfin par insuline tous les jours, pendant neuf semaines, avec des interruptions de 5-10 jours. Maigrit depuis le début de la maladie.

Elle va se reposer à La Chaux-de-Fonds, mais elle est vite fatiguée; s'endort partout, s'agite la nuit. On l'a fait entrer d'urgence à l'Hôpital pour acidose.

Coma pendant 24 heures ; reste à l'Hôpital 8 semaines. Le poids est remonté de 38 à 43 kg. Depuis elle a suivi son régime. Mais depuis quelques semaines, elle maigrit de nouveau. Pas de maux de tête. Coup de froid le 12, sur l'épaule droite ; elle commence à tousser, ressent des points douloureux qui immobilisent le côté droit. Le Docteur R. l'envoie à l'Hôpital pour diabète et congestion pulmonaire.

Status. — Femme en mauvais état de nutrition, pâleur, amaigrissement très prononcé.

Statut digestif. — Langue sèche, non saburrale. Abdomen souple, indolore. Foie et rate non augmentés de volume. Selles régulières.

Système respiratoire. — Pas de dyspnée. Pas de toux, ni de crachats. Murmure vésiculaire bien perçu. Pas de matité. A la base droite, quelques frottements correspondant à une zone douloureuse; la malade dit devoir immobiliser son thorax, ayant mal à l'épaule et au bras droits.

Système cardiovasculaire. — Cœur à la place normale. Bruits nets, bien frappés. Pas de bruits surajoutés; ni oedème, ni cyanose.

Système nerveux. — Mobilité conservée, sauf en ce qui concerne le bras droit qui est immobilisé contre le thorax par la douleur. Sensibilité intacte. Les réflexes tendineux existent. Pas de Babinski ; pas d'Argyll Robertson.

<i>Système urinaire :</i>	Albumine :	Traces.
	Sucre	+++
	Urobiline	0
	Pigments biliaires	"
	Sels biliaires	"
	Dépôt	"

TABLEAU III

Dates	Urine de 24 h.	Glucose %	Glucose de 24 h.	Glucose-ment	Insuline	Synthaline	Observations
Avr II							
15	2200	50	110	—	—	120 mgr.	Glycémie 2.34 %; Réserve d'alcali du sang 30; corps cétoniques dans l'urine 0.44 %.
16	2200	100	220	—	—		Traitement bien supporté.
17	1800	55	99	—	—		
18	2120	27	86,4	—	—	150 mgr.	
19	2400	33	79,2	—	—		
20	2600	40	94	—	—		
21	2500	40	100	—	—		
22	2100	47	98,7	—	—		Nausées fréquentes, céphalées, un peu de diarrhée.
23	2200	45	99	—	30 unités	—	Diarrhée, douleurs abdominales un peu partout, vomissements.
24				—	40	—	Glycémie 2.02
25	1510	40	60,4	—	40	—	
26				—	40	—	Reprise de poids, 900 gr.
27	1300	27	35,1	—	30	—	
28	1750	27,7	45,9	—	40	—	
29	1500			—	40	—	
30	1300	28	36,4	—	40	—	
Mai							
1				—	40	—	
2	1500			—	40	—	
3	1500	14	21	—	60	—	
4	1250			—	60	—	Etat général bien meilleur.
5	1300			—	60	—	
6	1800	16	28,8	—	60	—	
7	1800	12	21,6	—	60	—	
8				—	60	—	
9				—	60	—	
10	1300			—	60	—	
11	1900	6	11,4	—	60	—	
12	1700	7	11,9	—	60	—	
13	1800	7,6	12,9	—	60	—	
14	1000			—	60	—	
15	1810			—	60	—	Etat général bon. La malade se lève; se sent beaucoup plus forte.
16	2200	0,69	1,5	—	60	—	
18	1500	4	6	—	40	—	
19	1900			—	40	—	

Dates	Urine de 24 h.	Glucose %.	Glucose de 24 h.	Glucose-ment	Inuline	Synthaline	Observations
20	1300				40 unités		
21	1500	2,5	3,75		40 "		
22					30 "		
23	1600	3,3	6,6		30 "		
24	1970	2,1	4,13		30 "		
25	1700	1,8	3,06		30 "		
27	1500	2,4	3,6		30 "		
28	1500	2,4	3,6		30 "		
30	1000	3	3				
31	1100	8,3	9,1	2 past.	20 "		
juin							
1	1100	0	0	3 past.	10 "		
2	1600	0	0				
3	1400						
4	2000	2	4				
5	1100						
6	1100	1,4	1,96				
7	1800	0	0				
8	1300	0	0				
9	1300	1,3	1,69				
10	1600	5,1	9,16				
11	1400	2	2,80				
12	1100	2	2,2				
13	1600	1,4	2,24	1 past.	20 "		
14	1200						
15	1300	0,9	1,17				
16	1500	2,3	3,45	2 past.	20 "		
17	1800	0	0				
18							
19			1,10				
20				—	—	10 mgr.	
21	1100	2,5	2,75	—	—	20 "	
22	1400			—	—	20 "	

OBSERVATION IV

Femme de 55 ans, entrée dans le service du Prof. Roch le 13 juillet 1927, avec le diagnostic diabète gras.

Antécédents héréditaires. — Père en bonne santé. Mère morte d'un accident. Une sœur paralysée. Un frère rhumatisant. Un frère bien portant.

Antécédents personnels. — Comme maladie d'enfance, rougeole. La malade ne se rappelle pas d'avoir eu d'autres maladies. Etant petite, a eu des accidents, entre autres la fracture de la clavicule droite.

Réglée à 15 ans ; règles régulières, abondantes et très doulou-

reuses. Se marie à 24 ans ; un accouchement normal, l'enfant en bonne santé ; pas de fausses couches, plus de grossesse. Le mari est mort à l'Hôpital d'une embolie.

En 1921, la malade tombe dans l'escalier : fracture de la jambe droite et entorse du pied gauche. Se soigne très longtemps ; la plaie a de la peine à se cicatriser ; on examine l'urine et on constate pour la première fois la présence du sucre. Se porte assez bien avec un régime approprié. Souffre d'une phlébite en 1922 qui se guérit en trois semaines. Coqueluche en 1925.

En 1926, grippe pendant huit jours. Etat de somnolence ; fièvre, touse et crache beaucoup. En octobre de la même année, apparition d'eczéma. Toujours sans observation du médecin, fait analyser les urines presque tous les mois, mais ne se rappelle pas exactement quand et combien elle a eu de sucre dans l'urine de 24 heures.

Maladie actuelle. — La malade se sent fatiguée au mois de juin. Le 12 juillet, se plaint d'avoir des douleurs très fortes dans le dos ; en se réveillant, voit que les paupières sont très enflées. Consulte un médecin qui l'envoie à l'Hôpital cantonal.

Status d'entrée. — Femme de taille moyenne en très bon état de nutrition, plutôt obèse, respire facilement, pas d'œdèmes, ni cyanose aux extrémités.

Les paupières sont légèrement enflées.

Eczéma sous les seins et dans les plis inguinaux.

Status respiratoire. — Thorax bien charpenté ; respiration facile ; rien de particulier ni à la percussion, ni à l'auscultation.

Status nerveux. — Les pupilles réagissent bien à la lumière et paresseuses à l'accommodation. Depuis quelque temps abaissement de la vue assez marqué.

Réflexes. — Patellaires : vifs.

Achiliens . +.

Babinski : 0. Clonus : 0.

Cubitaux, radiaux : +.

Cutanés : +.

Pas de troubles de la sensibilité.

Status cardio-vasculaire. — Choc à peine perceptible au 6^{me} espace intercostal ; les bruits sont réguliers, le 2^{me} plutôt renforcé. Pouls 82.

Status digestif. — Langue propre, fausse dentition. Abdomen souple, proéminent ; à la pression, légère douleur dans le flanc gauche et dans le creux épigastrique. Rdp. du côté de la rate et du foie. Constipation opiniâtre.

Appétit considérable ; le médecin traitant lui donnait des poudres pour diminuer l'appétit.

Status urogénital. — Glucosurie 5 ‰.

Albumine : 0.

Urobiline : 0.

Pigments biliaires : 0.

Sels biliaires : 0.

Acétone : 0.

Acide diacétique : 0.

TABLEAU IV

Dates	Urine en 24 heures	Glucose %	Glucose en 24 heures	Glychor-ment	Synthaline	Insuline	
Juill.							
14	1800			—	—	—	Glycémie 2.18 %.
15	1500	5	7,5	—	—	—	
16	900	5	5,5	—	—	—	
17	1000	5	5	—	—	—	
18	1200	5	6	—	—	—	
19	1200	6	7,2	—	—	—	
20	2000	4	8	3 past.	—	—	
21	1000	5	5	»	—	—	
22	900	4	3,6	»	—	—	
23	1200	4	4,4	»	—	—	
24	2200	4	8,8	»	—	—	
25	2000	4	8	»	—	—	
26	1800	3,8	6,84	»	—	—	
27	1800	3,5	6,3	»	—	—	
28	1800	3	5,4	»	—	—	
29	1200	2,3	2,56	»	—	—	
30	1200	1,4	1,68	»	—	—	
31	1300	2,1	2,73	»	—	—	
Août							
1	1600	2	3,2	»	—	—	
2	1400	2	2,8	4 past.	—	—	
3	2000	3,7	7,4	»	—	—	
4	1500	2,7	4,05	»	—	—	
5	1500	2,9	4,35		20 mgr.		
6	2000	1,6	3,2		20 »		
7	1500	3	4,5		40 »		
8	1400	2	2,8	—	—	—	
9	1400	3,8	5,32		45 »		
10	1600	2	3,2		20 »		
11	1600	1	1,6		45 »		
12	1600	1,5	2,4	—	—	—	
14	1400	2	2,8	—	20 »	—	
16	1600	2,5	4	—	—	—	
18	1400	1,5	2,10	—	40 »	—	
20	1500	2	3	—	40 »	—	
22	1600	2	3,2	—	50 »	—	
24	1500	1,5	2,50	—	50 »	—	
26	1600	Traces	Traces	—	75 »	—	
28	1800	»	»	—	75 »	—	
29	2000	0	0	—	75 »	—	
31	1300	1,6	2,08	—	—	20 unités	
Sept.							
1	1600	2,5	4	—	—	25 »	
2	2000	2,4	4,80	—	—	30 »	
3	1600	2	3,20				

OBSERVATION V

(Frank, Nothmann et Wagner.)

Le malade a suivi un régime consistant en 45 grammes de substances albuminoïdes, 60 gr. d'hydrates de carbone et 125 gr. de graisses par 24 heures. La glycosurie de 24 heures était de 30 grammes environ. La synthaline administrée 3 jours de suite à dose de 50 mgr. deux fois par jour fait baisser la glycosurie à 7,5 grammes et presque à zéro le lendemain après l'arrêt du médicament. En même temps, le poids du malade augmente dans l'espace de 48 heures, de 45,6 grammes à 49; on constate des œdèmes. La cessation de la synthaline est suivie d'une augmentation progressive de la glycosurie jusqu'au-dessus de 40 grammes par 24 heures. La réadministration de la synthaline à dose de 100 mgr. par jour pendant plusieurs jours consécutifs fait totalement disparaître la glycosurie.

Dans la période d'administration de la synthaline, les corps cétoniques dans l'urine ont également disparu. Les auteurs font remarquer que pendant le traitement la diurèse a très sensiblement baissé.

OBSERVATION VI

(Frank, Nothmann et Wagner.)

Le malade atteint de diabète de gravité moyenne est mis au régime consistant en 64 grammes d'albumine, 106 grammes d'hydrates de carbone et 127 grammes de graisses. Avec 20 unités d'insuline par jour, la glycosurie reste à environ 15 grammes par 24 heures. En remplaçant graduellement l'insuline par la synthaline à dose de 40 mgr. par jour, on est arrivé à réduire d'abord la glycosurie à zéro et ensuite légèrement au-dessus, 3-4 gr. par 24 heures.

OBSERVATION VII

(Frank, Nothmann et Wagner.)

Le malade atteint de gangrène diabétique reçoit 100 unités d'insuline par jour. Avec cette forte dose et la ration faible d'hydrates de carbone, la glycosurie persiste. La diminution des hydrates de carbone à 50 grammes par jour ne fait pas disparaître le sucre de l'urine. En substituant la synthaline à dose de 50 mgr. par jour à l'insuline, on maintient la glycosurie au même taux. En revanche, lorsqu'on a ajouté à la synthaline administrée à dose de 25 à 50 mgr. par jour, 45 grammes d'albumines, 75 grammes d'hydrates de carbone, 125 grammes de graisses, 90 unités d'insuline, dans l'espace de 4 jours, le sucre a totalement disparu de l'urine. Il n'a plus réapparu malgré la cessation de l'insuline.

OBSERVATION VIII

(E. Mosler et W. Feuerisen)

Le malade, âgé de 52 ans, est diabétique depuis deux ans. En 1926, il a souffert de sciatique. Actuellement il se plaint de faiblesse générale, de bruits dans les oreilles. Mis à un régime fixe, il reçoit le premier jour 40 mgr. de synthaline et la glycosurie, de 40 grammes par 24 heures, descend à zéro. Le malade reste aglycosurique durant deux mois avec des doses faibles de synthaline.

OBSERVATION IX

(Merklen et Wolf.)

La malade, âgée de 53 ans, est en traitement dans le service depuis huit semaines. Un régime de 60 grammes d'hydrates de carbone et de 30 unités d'insuline par 24 heures fait baisser sa glycosurie de $3,31\text{‰}$ à $2,30\text{‰}$ et élève sa réserve alcaline de 48 à 60 ; en même temps, le poids augmente de 52 à 53 kilogrammes ; la glycosurie est de 35 à 40 grammes par 24 heures ; parfois, des traces d'acétone. Dans les trois premiers jours, la malade prend 80 mgr. de synthaline et 50 unités d'insuline. La glycosurie, qui était remontée à 3 gr. 31‰ atteint le surlendemain 4 gr. 35‰ . La réserve alcaline baisse rapidement de 60 à 36. La glycosurie de 24 heures monte de 43 à 56 grammes. Les urines sont acétonuriques par intervalles. Apparition de prurit, témoin d'un début d'acidose d'après les antécédents de la malade.

Du quatrième jour au matin au huitième jour, la malade reçoit 80 mgr. de synthaline et 70 unités d'insuline. La glycosurie oscille de $3,25\text{‰}$ à $3,87\text{‰}$, la réserve alcaline remonte à 50, la glycosurie de 24 heures tombe avec oscillations à 51 gr. 50. L'acétone disparaît d'abord, mais elle se rencontre à larges doses le sixième jour, où on n'a pas donné d'insuline. Elle disparaît le septième jour, lorsque l'insuline est reprise.

Le huitième, le neuvième et le dixième jour, on donne en tout 120 mgr. de synthaline et 20 unités d'insuline. L'effet sur la glycémie est insignifiant. De même sur la glycosurie, qui oscille de 35 à 44 grammes. De même encore sur la réserve alcaline qui, après une chute à 36, revient à 48.

A ce moment éclatent des signes d'intolérance à la synthaline: vomissements, somnolence, inappétence; le poids est tombé à 50 kilogrammes (3 kilogrammes de perte depuis le début de l'expérience). Devant ces accidents, la synthaline a été suspendue.

OBSERVATION X

(Merklen et Wolf.)

La malade, âgée de 54 ans, est en traitement depuis plus d'un an à raison de 60 unités d'insuline et de 50 grammes d'hydrates de carbone par 24 heures. La glycémie se tenait à $2,50\text{--}2,60\text{‰}$;

sa glycosurie variait de 3 à 5 grammes ; la réserve alcaline était à 78 et le poids à 69 kgr. 500.

Pendant les 5 jours de l'expérience, les doses quotidiennes de synthaline ont oscillé de 20 à 50 milligrammes, tandis que l'insuline était progressivement diminuée de 60 à 20 unités.

La glycémie a monté durant ce temps de $2,62\%$ à $3,68\%$ et a continué à se maintenir élevée. La glycosurie, débutant à 12 gr. 50, a atteint comme maximum 37 grammes. La réserve alcaline est tombée régulièrement de 78 à 54 et 59. L'acétone, qui faisait défaut le deuxième jour, est apparue dans l'urine les jours suivants.

Cliniquement, on retrouvait les signes dont notre malade était coutumière en cas d'hyperglycémie : sensation de pesanteur dans les jambes, fatigue, éblouissements, légers vertiges.

En outre, le soir du cinquième jour, elle a des nausées, puis des vomissements, au cours desquels elle rejette les pilules de synthaline. Le lendemain, diminution à 800 grammes du taux des urines qui deviennent troubles : accident qui commande la cessation de la synthaline. Le sixième jour, suspension passagère de l'émission urinaire ; on retire par la sonde 150 cc. d'urine sale et albumineuse ; urée du sang à 0,30. Le septième jour, 300 grammes d'urine seulement.

Durant l'épreuve, le poids était tombé à 67 kilogr. 200, soit 2 kilogrammes 300 de perte.

Peu à peu, avec le retour du traitement insulinique habituel, les choses se rétablissent dans la situation antérieure.

Et, lorsque le cinquième jour on a donné la dose de 50 mgr. de synthaline, en abaissant l'insuline le plus possible, les accidents d'intoxication se sont manifestés immédiatement.

Discussion et Conclusions

Sur les dix observations rapportées dans ce travail, il y en a quatre de diabète grave avec corps cétoniques dans les urines. Les six autres résument l'histoire clinique des malades atteints de diabète sans dénutrition, avec une glycosurie plus ou moins importante ; l'un de ces derniers a présenté passagèrement des corps cétoniques dans l'urine (obs. V).

Dans quatre cas, la synthaline a été le seul médicament antidiabétique, dans six cas elle a été donnée soit en même temps, soit respectivement avec l'insuline. Tous les malades ont été soumis à un régime antidiabétique fixe.

Trois malades (obs. 2, 9, 10) ont présenté des troubles digestifs qui ont indiqué l'arrêt de la synthaline.

Nous avons vu dans la première partie de ce travail que les avis des auteurs par rapport à la tolérance sont très partagés : pour les uns, les troubles graves s'observent sans exception chez tous les malades, pour les autres les actions secondaires ne sont ni graves, ni fréquentes. Nous admettons plutôt les conclusions de ces derniers en nous basant sur les observations faites dans le service de notre maître, le Prof. Roch, observations dont quatre sont résumées dans ce travail.

Quant aux effets thérapeutiques de la synthaline, ils peuvent être résumés comme suit :

Dans les trois cas de diabète avec dénutrition et corps cétoniques dans les urines, le médicament a été, aux doses thérapeutiques, inactif et intolérant. C'est ainsi que chez la malade M. (obs. 2) la dose de 150 mgr. donnée dans l'es-

pace de 4 jours est inactive et provoque des troubles digestifs qui font arrêter la médication. Chez les deux malades de Merklen et Wolf (obs. 9 et 10), la synthaline n'a aucune action, ni sur la glycémie, ni sur la glycosurie, ni sur la réserve alcaline. De plus chez ces deux malades la dose toxique ayant provoqué des troubles graves a été rapidement atteinte.

En revanche, dans les sept cas de diabète sans dénutrition, les effets thérapeutiques sont très favorables :

Chez la malade D. (obs. 4) la glycosurie baisse dans l'espace de six jours de 68-50 grammes par 24 heures à zéro. La malade a été soumise à plusieurs cures de synthaline, dans l'espace de plusieurs mois et toujours avec succès.

Chez les deux autres malades de notre service (obs. 1 et 3) l'action de la synthaline sur la glycosurie est également manifeste: chez le malade No 3 la glycosurie baisse au bout de 12 jours de traitement à dose de 30 mgr. par jour, de 130-140 grammes par 24 heures à 20-30 grammes; chez la malade No 1 la glycosurie de 5-8 grammes par 24 heures est réduite à zéro.

L'étude des observations recueillies dans la littérature, les deux observations de Merklen et Wolf déjà examinées mises à part, illustre également l'action favorable de la synthaline. En effet, dans l'observation No 5, la dose de synthaline de 50 à 100 mgr. par jour administrée pendant plusieurs jours a été bien tolérée et la glycosurie a baissé de 30 gr. à 7 gr. 5 pour disparaître ensuite totalement.

Dans l'observation No 6, 40 mgr. de synthaline par jour administrée pendant plusieurs jours font réduire à zéro la glycosurie de 15 grammes par 24 heures.

L'action hypoglycosurique du nouveau médicament n'est pas moins manifeste dans les observations 7 et 8.

Si nous comparons l'action de ce dernier avec celle de l'insuline, nous devons reconnaître que chez les trois diabétiques gravement atteints (obs. 2, 9, 10) l'insuline a été extrêmement utile, tandis que la synthaline n'a eu aucun effet favorable.

En revanche, dans les observations 3, 6, 7, la synthaline administrée soit comme substituant, soit comme adjuvant à l'insuline, a été manifestement active et utile. Il faut cependant remarquer que l'action de la synthaline sur la glycosurie est, d'une façon générale, beaucoup moins rapide que celle de l'insuline : elle ne devient évidente qu'après 3-4 jours d'administration. Cette action lente rend le médicament inutile dans les cas de coma et en imminence de coma, où une action rapide s'impose. La synthaline n'est pas non plus utile, comme nous avons vu, dans les cas de diabète grave avec dénutrition et acétonurie. En revanche, dans le diabète chronique sans dénutrition, la synthaline est active et elle présente sur l'insuline ce grand avantage de pouvoir être donnée *per os*.

Bibliographie

Adler A. — Ueber die Nebenwirkungen des Synthalins und ihre Beseitigung. *Klin. Wochenschr.* 1927, N. 11.

Blum et Carlier. — Le traitement du diabète par la synthaline. *Soc. méd. Hôp. de Paris*, séance du 14 janvier.

Chabanier et Lebert. — Intérêt pratique de la synthaline dans la thérapeutique du diabète. *Presse méd.* 1927, No 44.

Falkenhausen. — Ueber ambulante Synthalintherapie. *Deut. med. Wochenschr.* 1927, N. 18.

Fischer O. — Ueber die Behandlung der Zuckerkrankheit mit Synthalin. *Fortschr. der Therapie.* 1927. Heft 3.

Frank, Nothmann et Wagner. — Ueber synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus. *Klin. Wochenschr.* 1926, N. 45.

Frank, Nothmann et Wagner. — Die Synthalinbehandlung des diabetes mellitus. *Deut. med. Wochenschr.* 1926, NN. 49, 50.

Grunke, W. — Klinische Erfahrungen über Synthalinbehandlung des Diabetes. *Die therapie der Gegenwart* 1927.

Hirsch, Mammroth et Perlmann. — Das synthetische guanidinderivat Synthalin in der ambulanten Praxis. *Deut. med. Woch.* 1927, N. 3.

Jansen et Baur. — Klinische Erfahrungen mit Synthalin nebst Bemerkungen zum Mechanismus der Synthalinwirkung. *Münch. mediz. Wochenschr.* 1927, N. 11. p. 441.

Katzenelbogen S. — La synthaline dans le traitement du diabète. *Revue méd. de la Suisse romande.* 25 avril 1927, N° 6.

Merklen et Wolf. — Essai de traitement du diabète grave par la synthaline. *Soc. Hôp. Paris*, séance du 31 déc. 1926.

Strauss. — Zur Frage der Synthalinwirkung bei Diabetikern. *Med. Klin.* 1927, N. 4.

